

VU Research Portal

Hold your horses!

Terra, H.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Terra, H. (2020). *Hold your horses! Controlling behavior with prefrontal to subcortical targets projection neurons*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Met cognitieve controle kunnen we ons gedrag sturen zodat dit overeenkomt met ons interne doel of drijfveer. Dit is een cruciale vaardigheid in het dagelijks leven. Twee vormen van cognitieve controle zijn proactieve motor impuls controle (i.e. de mogelijkheid om impulsieve acties te onderdrukken) en aandacht (i.e. de mogelijkheid om alert te zijn en belangrijke relevante sensorische informatie uit de omgeving te filteren). Impuls controle en aandacht zijn beide afhankelijk van de prefrontale cortex (PFC). Het wordt gedacht dat de PFC de regels van de omgeving leert (bijvoorbeeld actie-uitkomst associaties) en andere lager liggende hersengebieden instrueert hoe het best gehandeld moet worden gebaseerd op je huidige doel. Dit instructieve signaal van de PFC wordt voornamelijk gegeven door zogenaamde piramidaal vormige cellen genaamd piramidaalneuronen die lange uitlopers (axonen) hebben door de hersenen. Deze piramidaalneuronen communiceren met andere hersengebieden met behulp van zeer korte elektrische stroompjes, de zogenaamde actiepotentialen. De PFC bevat een groot scala aan verschillende type projectieneuronen, welke axonen hebben naar verschillende doelgebieden in de hersenen die ieder hun eigen functie hebben in cognitieve controle. De PFC kan functioneel en anatomische verdeeld worden over een verticale as, waarbij de bovenste en onderste gedeeltes een andere bijdrage aan cognitieve controle leveren. Hoe verschillende projectieneuronen over deze verticale as van de PFC betrokken zijn bij impuls controle en attentie is nog onbekend. In mijn proefschrift gebruiken we zeer precieze projectieneuron-specifieke technieken om, met behulp van ratten, de bijdrage van projectieneuronen in het mediale deel van de PFC (mPFC) in impuls controle en aandacht te onderzoeken. De wetenschappelijke concepten en technieken die worden gebruikt binnen dit proefschrift worden geïntroduceerd in hoofdstuk 1.

We beginnen met het onderzoeken wat de rol is van de algehele populatie piramidaalneuronen (waar alle subtypes van projectieneuronen onder vallen) over de verticale as van de mPFC, in impuls controle en aandacht (hoofdstuk 2). Dit doen we met behulp van ratten in een gedragstaak die zowel impuls controle als aandacht meet. Deze taak heet de 5-choice serial reaction time task (5-CSRTT). Bij het starten van deze taak moeten ratten wachten tot een van vijf lampjes in een willekeurig gat in de muur aan gaat. De rat moet daar op reageren door met zijn

snuit in het gat te gaan. Een correcte reactie op het lampje dat aan is gegaan wordt beloond met voedsel. Soms kan de rat niet wachten en reageert hij al voordat een lampje is aangegaan, dit is een premature response, en wordt gezien als impulsief gedrag. Soms reageert de rat door met zijn neus in het foute gat te gaan of reageert hij helemaal niet. Dit wordt gezien als een gevolg van verminderde aandacht. Deze gedragscyclus van wachten en reageren op een lampje kunnen ze wel honderden keren per dag herhalen waardoor je gemiddeld genomen over al deze herhalingen een goed idee krijgt van de mate van impuls controle en aandacht van de rat. We laten zien dat over de verticale as van de mPFC piramidaalneuronen op verschillende momenten in gedrag en bij ander soort gedrag betrokken zijn. Met behulp van lichtgevoelige eiwitten (optogenetica) kunnen we heel precies de elektrische activiteit van de piramidaalneuronen tijdelijk verstoren tijdens de 5-CSRTT. Hiermee laten we zien dat het bovenste deel van de piramidaalneuronen in de mPFC betrokken zijn bij aandacht op een langdurig tijdsschaal, namelijk vanaf enkele seconden voordat het lampje aan gaat tot de reactie. Het onderste deel van de piramidaalneuronen binnen de mPFC zijn meer betrokken rond de reactie op het lampje, en beïnvloeden zowel impuls controle en aandacht, en zijn meer betrokken rond de reactie op het lampje. Omdat we een vaste wachttijd tot het lampje aan gaat en relatief lange duur dat het lampje aan is gebruiken, is het mogelijk dat de rat precies weet wanneer hij moet reageren en hoeveel aandacht hij nodig heeft. Hierdoor heeft de rat mogelijk weinig impuls controle en aandacht nodig en meet de taak mogelijk niet precies genoeg het gedrag van interesse.

Daarom hebben we in hoofdstuk 3 een thuiskooi (of CombiCage) versie van de 5-CSRTT geïntroduceerd met gedragssessies met een variabele wachttijd of een variabele tijd dat het lampje aan is. Het variabel verlengen van de wachttijd tot presentatie van het lampje leidde tot meer premature reacties en het variabel korter schijnen van het lampje leidde tot meer fouten in detecteren van het lampje. Omdat we een thuiskooi versie van de 5-CSRTT hebben gemaakt, kunnen we de rat halfautomatisch trainen, op hun eigen tempo, met minimale interventie van de onderzoekers. Dit leidde tot een grote winst in trainingstijd ten opzichte van de conventionele manier van trainen en bovendien deed de rat veel meer herhalingen van de taak zodat de statistische kracht van de taak sterk toenam.

In hoofdstuk 4 gebruiken we de verbeterde CombiCage versie van 5-CSRTT om de rol van verschillende projectieneuronen over de verticale as van de mPFC in impuls controle en aandacht te onderzoeken. Hierbij kijken we naar twee relatief grote groepen pyramidaalneuronen binnen de mPFC die, georganiseerd over een as, naar specifieke gebieden in de hersenen projecteren die beiden betrokken zijn bij impuls controle en aandacht. Namelijk, het striatum en de mediaal dorsale thalamus (MD). Echter, is het is nog onbekend of en hoe deze projectieneuronen over de verticale as van de mPFC naar sub gebieden binnen het striatum en de MD betrokken zijn bij impuls controle en aandacht. Mogelijk is de rol van de mPFC bij impuls controle en aandacht niet toe te schrijven aan deze striatum en MD projectieneuronen, maar aan neuronen die naar andere gebieden projecteren. Met projectieneuron-specifieke verstoring van de activiteit tijdens de taak, door de techniek chemogenetica toe te passen, kunnen we de betrokkenheid van de projecties aantonen in impuls controle en aandacht. Wanneer en hoe deze projectieneuronen elektrisch actief zijn, en dus een signaal versturen naar het striatum of MD, meten we met behulp van fiber photometry. Om te achterhalen wat voor type neuronen binnen de sub gebieden in het striatum of MD, die input krijgen van het bovenste of onderste deel van de mPFC, en wat voor informatie ze krijgen van de mPFC, gebruiken we patch-clamp elektrofysiologie in hersenplakjes. We vinden dat het verstoren van de activiteit van de projectieneuronen uit de bovenste deel van de mPFC naar het laterale deel van de MD leidt tot minder premature reacties en meer gebrek aan reacties. Dit duidt er op dat deze verbinding mogelijk betrokken is bij een algemene functie van het in werkgeheugen houden van de regels in de taak, en niet specifiek impuls controle of aandacht. Anderzijds, het verstoren van de activiteit van de neuronen uit het onderste deel van de mPFC, die projecteren naar het mediale deel van de MD, resulteert in meer premature reacties. Dit duidt er op dat deze verbinding betrokken is bij impuls controle en functioneert als rem op gedrag. Verstoring van de activiteit van de verbindingen tussen het bovenste deel van de mPFC naar het mediale deel van het dorsale striatum leidt tot meer premature responses. Dit duidt er op dat ook deze verbindingen betrokken zijn bij impuls controle en functioneren als rem op gedrag. Alleen de verbindingen tussen onderste deel van de mPFC naar de onderste deel van het mediale striatum leken geen bijdrage aan gedrag te leveren. Metingen van de activiteit van deze vier

subtypes projectieneuronen tijdens de 5-CSRTT lieten zien dat beide subtypes projectieneuronen in het bovenste deel van de mPFC langer actief waren tijdens de wachttijd voor dat een lampje aan ging, dan de subtypes projectieneuronen in het onderste deel van de mPFC. Bovendien was de mate van activiteit gekoppeld aan de uitvoering van gedrag. Neuronen binnen sub gebieden van het striatum en MD, die input krijgen van het bovenste of onderste deel van de mPFC, hadden ook andere elektrische eigenschappen. Samen duidt dit er op dat cognitieve controle, en specifiek impuls controle en aandacht, gereguleerd wordt door verschillende types neuronale banen die georganiseerd zijn over de verticale as van de mPFC.

In hoofdstuk 5 kijken we met nog meer detail naar hoe projectieneuronen van het bovenste deel van de mPFC naar het mediaal dorsale striatum betrokken zijn bij impuls controle. Met metingen van de activiteit op het niveau van individuele neuronen, met behulp van in-vivo elektrofysiologie en optogenetische identificatie, laten we zien hoe activiteit van deze neuronen gekoppeld is aan impuls controle in de CombiCage 5-CSRTT. Tijdens de wachttijd, voordat een lampje aan gaat, wordt ongeveer de helft van de projectieneuronen actief en ongeveer de andere helft juist minder actief. Ten opzichte van de in de buurt liggende niet-dorsaal striatum-projecterende projectieneuronen is deze activiteit uniek, wat er op duidt dat deze projectieneurone groep uniek betrokken is bij impuls controle. Wanneer de activiteit van deze neuronen tijdens de wachttijd tussen correcte reacties en premature reacties vergeleken werd zagen we dat de verandering in activiteit minder was voor zowel geactiveerde als minder geactiveerde neuron. Dit duidt er op dat pyramidaalneuronen uit het bovenste deel van de mPFC naar de mediale deel van de dorsale striatum, uniek betrokken zijn bij impuls controle door middel van een balans in langdurige activatie en inactivatie.

Samenvattend laten we zien dat cognitieve controle, en in specifiek impuls controle en aandacht, gereguleerd wordt door verschillende subtypes pyramidaalneuronen over de verticale as van de rat mPFC, die projecteren subgebieden van striatum en MD. In hoofdstuk 6 bespreek ik hoe dit past in de huidige literatuur.